

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1952

N° 472

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

WEINSTEIN Daniel

né le 2 Mai 1918 à Smyrne (Turquie)

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 1952

" ETAT ACTUEL DE NOS CONNAISSANCES DES PHEOCHROMOCYTOMES "

Président : Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1952

N° 472

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

WEINSTEIN Daniel

né le 2 Mai 1918 à Smyrne (Turquie)

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 1952



" ETAT ACTUEL DE NOS CONNAISSANCES DES PHEOCHROMOCYTOMES "

Président : Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES FRERES ET SOEURS

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR VALLERY-RADOT

- Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
Propédeutique, Hôpital Broussais,
- Membre de l'Académie de Médecine,
- Membre de l'Académie Française
- Commandeur de la Légion d'Honneur,

qui nous fit le grand honneur
de présider cette thèse,
Notre respectueux hommage.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Messieurs les Professeurs RATHERY

Ch. LENORMAND

MATHIEU

A. CLERC

H. MONDOR

L. DE GENNES

M. LELONG

E. LEVY-SOLAL

T. ALAJOUANINE

H. GOUGEROT

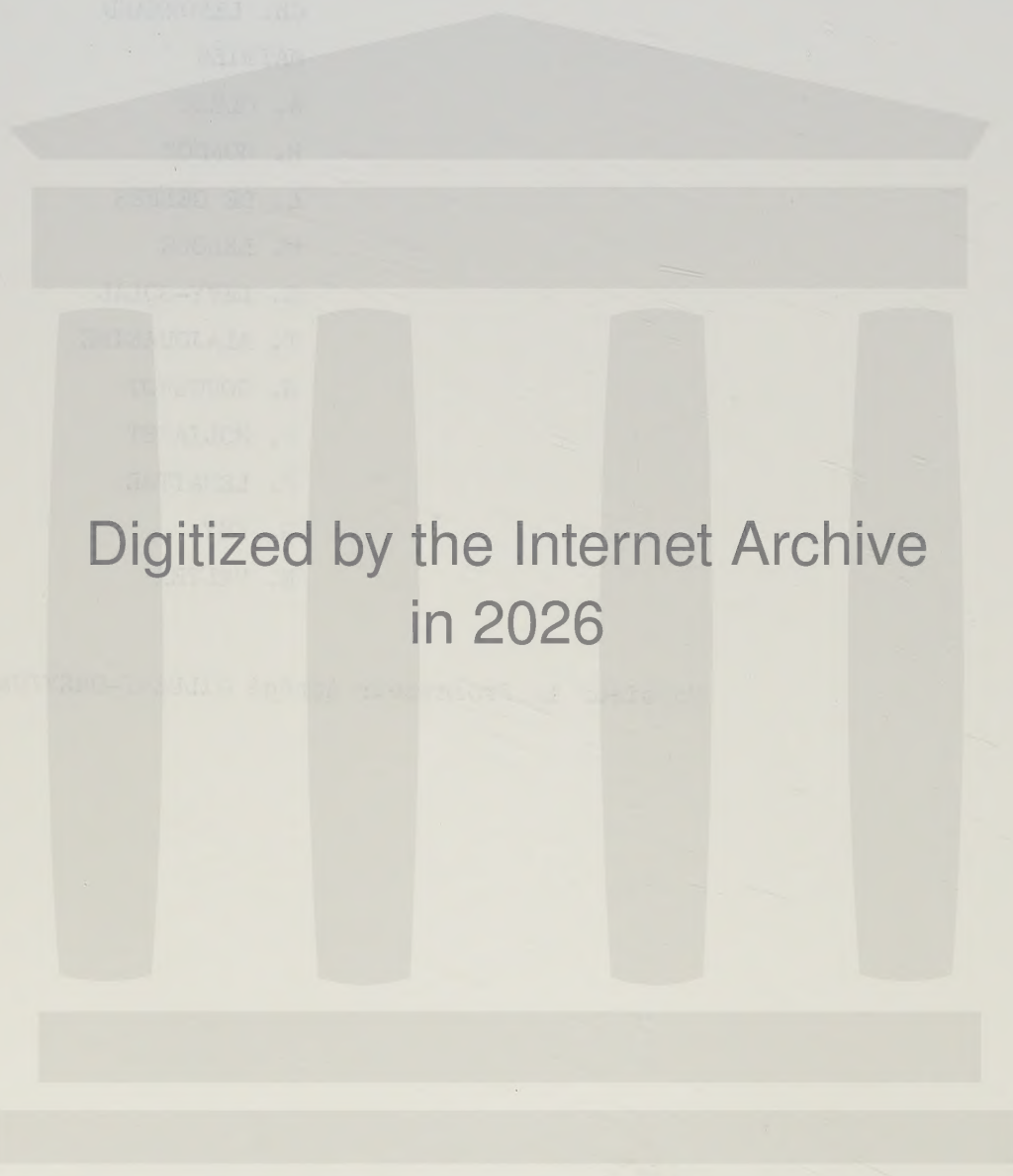
F. MOLIARET

F. LEMAITRE

B. FEY

E. VELTER

Monsieur le Professeur Agrégé GILBERT-DREYFUS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552216_0043

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ P. M I L L I E Z

qui inspira le sujet de ce
travail,

Notre profonde gratitude pour
sa délicate attention et sa
sollicitude à notre égard.

P H E O C H R O M O C Y T O M E

Nous nous proposons dans ce travail, à propos d'une observation originale de surrénalome hypertensif, suivi dans le Service du Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT à l'hôpital Broussais, opéré et guéri, de donner un aperçu de l'état actuel de la question des surrénalomes hypertensifs.

Cette observation a été publiée dans Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, n° 29 et 30, 1951, p. 1267-1276.

FREQUENCE

A première vue, il pourrait sembler que nous sommes en présence d'une curiosité pathologique puisque depuis la description de LABBE, TINEL et DOUMER en 1922, qui fournit la clé de la symptomatologie toute particulière de ce syndrome, on n'a décrit que 134 cas de ce genre jusqu'en 1947, mais ces cas sont moins rares que ne le suggère la littérature.

Dans une statistique de 1000 sujets soumis à la sympathectomie lombo-dorsale et chez lesquels les deux surrénales furent mises à nu dans le but de pouvoir extirper une tumeur possible, la fréquence des phéochromocytomes fut de 0,5 %.

Ce chiffre est encore probablement inférieur à la réalité puisque dans une proportion assez appréciable de cas le phéochromocytome est extra-surrénalien (statistique de SMITHWICK, citée par GOLDENBERG, SNYDER et ARANOW). On tend donc à admettre que l'éventualité d'une tumeur adré-nalinogène, comme cause d'hypertension artérielle, est moins exceptionnelle qu'on ne le pensait autrefois.

Ajoutons que médullome et paragangliome, sauf dans un cas de ERNOULT et PIQUARD, se sont toujours montrés des tumeurs bénignes. En effet, en règle générale, les formes malignes sont physiologiquement inactives (MOORE R.A. ; A textbook of Pathology, p. 1213-1214) (W.B. SAUNDERS, Philadelphia, 1947).

D'où l'intérêt de cette affection qui, médicale par sa symptomatologie, est essentiellement chirurgicale par son traitement, car on peut espérer, en cas de succès, obtenir une guérison complète et définitive du syndrome hypertensif.

L'hypertension par surrénalome est peut-être une de ces formes exceptionnelles d'hypertension dont on puisse attendre la guérison par une intervention bien conduite et suffisamment précoce.

HISTORIQUE

Notre connaissance relativement récente des surrénalomes hypertensifs passa par plusieurs étapes.

Ce fut d'abord la découverte autopsique de tumeurs surrénaliennes coexistant :

- avec une hypertrophie cardiaque (cas de FRAENKEL, VIRCHOW, Archiv 1886),
- avec une artériosclérose généralisée et très marquée : WIESEL, 1909, chez un enfant de 2 ans 1/2,
- avec une neurofibromatose cutanée SUZUKI, 1909.

KAWASHIMA, 1911

HERXHEIMER (Ziegler's Bertrag t. 57, 1914), qui cite également les cas de CHAUFFARD et MARCHANT.

- avec une hypertension : ROBERT, Thèse de Lyon, 1899.
- avec hypertension, glycosurie, albuminurie, coeur dilaté : ORTH (Sitz. Kon. Akad. Wiessen, 1914).

Ces diverses constatations devraient attirer l'attention des anatomistes sur ces tumeurs.

L'étape anatomo-pathologique commence avec le travail de MANASSE, en 1893, mais surtout les travaux de ALEZAIS et PEYRON, en France, de PICK, en Allemagne.

ALEZAIS et PEYRON affirmant le dualisme embryologique et histophysiologique du système surrénal, précisent, en 1911, dans le "Bulletin de l'Association Française pour l'étude du Cancer", les caractères histologiques de ces tumeurs endocrino-sympathiques et les décrivent sous le nom de paragangliomes. Cette tumeur peut être surrénalienne proprement dite ou juxta-surrénalienne et se développer ailleurs que dans la médullo-surrénale elle-même, dans le plan rétro-péritonéal de la région lombaire où persistent habituellement des vestiges du paraganglion de Zuckerkandl.

PICK distingue parmi ces tumeurs deux types histologiques :

- un premier développé aux dépens de la cellule nerveuse sympathique véritable "ganglioneurome", et
- un second, prenant ses origines dans la cellule endocrinienne adulte, qui se caractérise par ses affinités tinctoriales pour le chrome et qu'il convient, de ce fait, d'appeler "phéochromocytomes".

Dès 1917, PEYRON, dans sa thèse, complète la description de cette tumeur endocrine et annonce comme très probable qu'elle doit déterminer de l'hyperadrénalinémie, des accidents d'hypertension ou d'artériosclérose. Il écrit :

" On peut admettre comme vraisemblable le passage dans la circulation veineuse d'un excès d'adrénaline (ou de substances dérivées) en rapport avec l'hypertrophie réalisée et surtout l'intensité de la fonte holocrine des éléments glandulaires".

L'étape, à proprement parler, clinique, commence en 1922, avec l'observation princeps de LABBE, TINEL et DOUMER, qui individualisèrent un syndrome d'hypertension paroxystique en rapport avec une tumeur de la surrénale.

Le premier cas de surrénalome diagnostiqué cliniquement fut celui de DONZELOT, en 1926.

Puis, suivirent les cas de OBERLING et JUNG, en 1927, LABBE, VIOLLE et AZERAD, en 1929.

La phase chirurgicale commença avec Ch. MAYO, qui opéra et guérit en 1927 le premier cas de paragangliomes juxta-surrénalien avec crises d'hypertension paraxystique, mais le diagnostic histologique exact de la tumeur rétro-péritonéale extirpée ne fut fait que quelques années plus tard.

La première ablation chirurgicale correcte de phéochromocytome diagnostiqué avant l'intervention est rapportée à SHIPLEY, sur un malade de Pincoffs. Puis suivirent les cas de PORTER M.F. et M. (1929), KALK (1934).

La première observation française de phéochromocytome opéré avec succès fut rapportée par le Professeur LERICHE (1934) sur un malade de Julien BAUER de Vienne. Depuis, de nouveaux cas furent publiés.

POLIQVIN et DUPUIS estiment qu'il y a environ 160 cas rapportés dans la littérature depuis le premier cas étudié en 1886 par FRAENKEL ; la plupart n'ont été diagnostiqués qu'à l'autopsie. De ce nombre, 60 ont été opérés dont la moitié à peine avait été reconnue avant l'intervention chirurgicale.

Si l'on tient compte que trois ans auparavant, DE VRIEL, MANDL, RACHMILEVITZ, en 1946, n'estimaient qu'à 44 le nombre de paragangliomes hypertensif opérés jusqu'à cette époque, on admettra que le nombre a considérablement augmenté et il ne fera très probablement que s'accroître grâce aux nouvelles méthodes de diagnostic et à notre meilleure connaissance du syndrome.

BARTELS et CATTEL, en 1950, ont compté 200 cas dans la littérature.

EMBRYOLOGIE

Un rappel embryologique, histologique et physiologique est nécessaire à la compréhension des tumeurs du système phéochrome.

Les cellules des crêtes ganglionnaires dénommées "sympathico-gonies" se différencient au cours du développement en deux lignées fonctionnelles distinctes.

- les sympathocytes : cellules de type nerveux qui donneront les éléments de la chaîne sympathique ou de l'axe cérébro-spinal, et
- les phéochromocytes : cellules de type endocrinien caractérisées par leur affinité tinctoriale spécifique pour les sels de chrome (HENLE) et leur faculté de sécréter de l'adrénaline.

Ils forment le système phéochrome ou chromaffine qui provient des ganglions sympathiques latéro-vertébraux (abdominaux surtout, sacro-coccygiens, voire thoraciques) et des ganglions du plexus abdominal pré-et latéro-aortique. Ils se rencontrent en formations isolées dans ces ganglions ou se groupent pour former des glandes minuscules, les paraganglions (KOHN).

Le paraganglion le plus important est la médullaire surrénale (qui est donc d'origine ectodermique, la corticale étant constituée d'éléments du mésoderme. Mais il y en a d'autres dispersés dans l'organisme qui, lorsqu'ils sont formés à la fois d'éléments nerveux et d'éléments chromaffines, réalisent de véritables corpuscules médullaires aberrants, par exemple l'organe de Zuckerkandl composé de petits corpuscules coiffant la face latérale de l'aorte de part et d'autre de l'artère mésentérique inférieure, ou la glande de Luschka au niveau de la concavité sacrée, ou comme les paraganglions de Wiesel et Wiessner siégeant dans le sillon auriculo-ventriculaire.

Suivant le type de la cellule d'origine, plusieurs types de tumeurs pourront se rencontrer :

- les sympathogoniomes et les sympathoblastomes, tumeurs très malignes ayant pour point de départ des cellules embryonnaires indifférenciées et pouvant donner :
 - soit des métastases abdominales (type PEPPER),
 - soit des métastases aux os, en particulier os du crâne (type HUTCHINSON).

La tumeur peut se développer à partir de la cellule adulte différenciée et il peut s'agir :

- de ganglioneurome : tumeur nerveuse le plus souvent bénigne, ou
- de phéochromocytome : en règle générale bénigne, à développement local non métastatique.
- mais il existe également, en dehors de ces types histologiques, des types mixtes, où se trouvent réunis des éléments tumoraux différenciés tantôt dans le sens nerveux, tantôt dans le sens endocrinien.

En principe, comme nous l'avons déjà souligné, on admet qu'à de rares exceptions seul le phéochromocytome appelé encore paragangliome par ALEZAIS et PEYRON est susceptible d'être adrénalinogène et de donner lieu à la symptomatologie de l'hypertension paroxystique.

Notons, de plus, que la dispersion du système chromaffine dans tout l'organisme explique la possibilité de trouver des tumeurs adrénalinogènes en dehors et à distance de la surrénale, le long de l'aorte abdominale, au niveau de l'organe de Zuckerkandl et parfois même, mais plus rarement, intra-thoracique (PHILIPPS B, HOLLINGWORTH, MAYER, cité par CAHILL).

ETIOLOGIE

Plus fréquente chez la femme (60 pour 40 dans une statistique de POLIQUIN et DUPUIS, 1 homme pour 7 femmes dans une série de 15 cas étudiés par CAHILL et MELICOW).

La tumeur apparaît le plus souvent chez l'adulte, mais peut se rencontrer également chez l'enfant et le vieillard.

Les tumeurs sont le plus souvent surrénaliennes, mais elles peuvent également se développer aux dépens d'autres tissus phéochromes, dans la région solaire par exemple et dans la rétro-pancréatique (MAYO).

Jusqu'en 1946, pour 120 phéochromocytomes médullaires publiés, on ne connaissait que 15 tumeurs extra-surréaliennes histologiquement vérifiées (TAGESPERSEN et DAHL IVERSEN) pour la plupart des découvertes d'autopsie.

Notons que la tumeur extra-surrénale plus souvent que le phéochromocytome surréalien peut ne pas s'accompagner de symptômes endocriniens.

La grande majorité des phéochromocytomes sont bénins, unilatéraux et prédominent à droite (CAHILL). Cependant, il existe des formes malignes, multiples (KOSTER) ou bilatérales (Mc. KEITH).

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le phéochromocytome ou paragangliome est une néoformation de volume très variable ; son poids pouvant aller de 2 grammes à 2 kilogrammes. Habituellement bien limitée et encapsulée, elle n'envahit pas la corticale qui est refoulée à la périphérie, altérée et amincie.

A la coupe, la tumeur est le plus souvent molle, parsemée de zones hémorragiques ou nécrotiques. Au microscope, la disposition cordonnale rappelle parfois l'architecture de la médullo-surrénale.

Dans d'autres cas, il peut être difficile de reconnaître l'origine de la tumeur.

ROUSSY, LEROUX et OBERLING nous apprennent à distinguer la cellule phéochrome sur les caractères suivants :

- la présence de granulations chromaffines, mises en évidence par les méthodes qui servent habituellement à la détection de cette substance (fixation post-opératoire immédiate au bichromate de potassium).
- l'absence de corps lipoidiques.

L'abondance de corps gras et l'absence de granulations chromaffines plaident en faveur d'une tumeur de la corticale.

Comme particularités structurales :

- l'extrême variabilité de sa forme, les cellules phéochromes sont arrondies, polygonales ou allongées, fusiformes ; certaines cellules sont munies d'un prolongement cytoplasmique inséré sur un vaisseau ;
- l'aspect vésiculeux du noyau ;
- les granulations poussiéreuses sidérophiles dans le protoplasma sur les coupes traitées par l'hématoxyline ferrique.

Mais, il n'y a ni mitose, ni monstruosité cellulaire vraie.

Exceptionnellement, le surrénalome hypertensif peut avoir les caractères anatomiques et histologiques d'une tumeur maligne (cas d'ERNOULT et PICART).

Notons le dosage biologique qui montre la richesse en adrénaline du tissu néoplasique.

ETUDE CLINIQUE

I. L'HYPERTENSION ARTERIELLE PAROXYSTIQUE DU PHEOCHROMOCYTOME.

Typiquement, le tableau clinique du phéochromocytome est réalisé par les crises d'hypertension paroxystique dont la symptomatologie est le plus souvent impressionnante.

Survenant d'une manière particulièrement soudaine

- à la suite d'un effort, d'un shock émotif, d'un changement de position,
 - parfois même sans cause apparente,
- ces crises s'annoncent par un malaise subit, indéfinissable, s'accompagnant d'une crise de vaso-constriction périphérique avec sensation de froid, engourdissement et fourmillement des extrémités qui sont cyanosées.

Le malade pâle, couvert de sueurs, est en proie à une angoisse intense. Il souffre de partout. La douleur suit le plus souvent une marche ascendante. Débutant au niveau des mollets par des crampes; elle gagne les cuisses puis l'abdomen où elle peut s'accompagner de véritables coliques. Au niveau de l'épigastre, elle peut donner lieu à de véritables crises solaires (LABBE, TINEL et DOUMER) avec nausées et vomissements? La douleur prend un caractère constrictif, angoissant au niveau du thorax avec des irradiations à la nuque, aux épaules, aux bras (angine de poitrine vasomotrice de NOTHNAGEL). On note une céphalée atroce, des palpitations.

A l'examen

Le pouls est le plus souvent rapide.

Parfois, pourtant, on note de la bradycardie (cas de BAUER et LERICHE, étudié par MONIER-VINARD).

L'auscultation révèle parfois au cours du paroxysme, un clangor et même un claquement du II° bruit au foyer aortique (DONZELOT).

La tension artérielle est considérablement augmentée, passant par exemple de 14-8 à 30-17. La tension diastolique suit le plus souvent la tension systolique ; plus rarement l'élévation tensionnelle ne touche que la systolique. Fait essentiel, cette hypertension est transitoire et dans les cas francs et pris au début, la tension revient à son chiffre antérieur entre les crises.

Des troubles humoraux, eux aussi, passagers, peuvent accompagner la poussée tensionnelle :

- hyperglycémie,
- glycosurie,

dont LABBE et NEPVEUX soulignent le parallélisme avec la montée tensionnelle.

Très souvent, une albuminurie, voire une cylindrurie granuleuse et une élévation du taux de l'urée sanguine.

Le caractère transitoire de ces troubles laisse présumer leur nature fonctionnelle.

Ces perturbations humorales ne sont pas constantes, mais quand elles existent, elles revêtent une grosse valeur diagnostique par leur association avec le paroxysme hypertensif.

D'autres signes peuvent accompagner la crise :

- la mydriase,
- des modifications passagères du fond d'oeil (pâleur de la rétine avec rétrécissement marqué des artérioles rétiniennes et congestion des veines, et légère compression artérioveineuse),
- le gonflement paroxystique du corps thyroïde qui, avec le tremblement signalé parfois et avec l'élévation de la température à 38°-39°, ont pu égarer le diagnostic,
- les modifications du réflexe oculo-cardiaque,
- une crise érythro-leucocytaire : hyperglobulie et hyperleucocytose à lymphocytes,
- du ténesme vésical (LENEGRE).

Comme accidents cérébraux pouvant accompagner l'à-coup hypertensif, l'épisode le plus fréquent est certainement le grand accès céphalalgique. C'est une céphalée atroce (Observation de VAQUEZ, DONZELOT, GERAUDEL, d'OBERLING et JUNG), pouvant s'accompagner de vertiges et même d'étourdissements.

Ces crises de céphalées dominent parfois le tableau amenant le malade à consulter.

Par contre, il est beaucoup plus rare d'observer des convulsions ou des "éclipses cérébrales" telles que amaurose, aphasie, cécité verbale, surdité, etc...

Manifestations de nature purement fonctionnelle résultant d'un angiospasme de défense (DONZELOT).

Tout se passe comme si la brusquerie et l'importance de l'élévation tensionnelle dans la circulation générale aboutissait au contraire à une vaso-distension passive et à une hypervascularisation cérébrale (Thèse CALY, Lyon, 1943).

Les crises sont de durée très variable suivant les individus et chez un même malade les différentes crises n'ont pas toujours la même allure. Elles seront plus ou moins longues, plus ou moins violentes, plus ou moins riches en symptômes. Elles vont se répéter à intervalles variables, leur fréquence augmentant progressivement au cours de l'évolution, pouvant même se répéter plusieurs fois dans une journée.

Le paroxysme hypertensif se termine aussi brusquement qu'il a commencé. Une vaso-dilatation fait suite à la vaso-constriction périphérique donnant un aspect vultueux du visage, une impression de chaleur, une sudation abondante, de la polyurie, du larmoiement.

La tension artérielle s'abaisse progressivement. Le sucre et l'albumine disparaissent des urines, mais l'urée sanguine ne s'abaisse que progressivement. Au fond d'oeil, on constate parfois la présence d'hémorragies en flammèche.

Soulignons que, dans l'intervalle des crises, tout au moins au début, il ne persiste aucun trouble subjectif, tensionnel ou humoral. Telle est la description de l'accès hypertensif du phéochromocytome qui rappelle en tous points les accidents causés par une injection intraveineuse d'adrénaline. Il devrait immédiatement évoquer le diagnostic de médullo-surrénalome ou de paragangliome.

Malheureusement, les crises sont loin d'être toujours nettes et il existe de plus, de grandes divergences dans l'expression clinique de ces tumeurs.

Sur quatre-vingts cas de phéochromocytome (selon HAHN, thèse GALY) :

- un certain nombre n'ont pas d'histoire clinique et sont des découvertes d'autopsie,
- une trentaine correspondent à des tableaux d'hypertension banale, sans mention de crises hypertensives ; celles-ci auraient échappé à l'observateur, seraient latentes ou n'existeraient pas,
- une quarantaine présentent le tableau caractéristique.

Lorsque l'évolution se prolonge, le tableau clinique se modifie. A la phase d'hypertension paroxystique fait parfois suite la phase d'hypertension permanente qui s'accompagne progressivement de signes d'insuffisance rénale.

Sur un fond d'hypertension permanente, surviennent avec une fréquence variable des bouffées paroxystiques moins caractéristiques que les crises du début de l'affection. On arrive parfois, dans certains cas, à déclancher les crises par les variations de position du corps ou la palpation prolongée des surrénales.

La mort peut survenir à tous les stades de l'affection ;

- soit du fait d'un accident paroxystique :

oedème aigu du poumon,

hémorragie cérébrale,

- soit dans un tableau complexe d'insuffisance cardiorénale,

- soit par collapsus circulatoire

spontané (LAUBRY et BERNAL)

à la suite d'un accouchement (OBERLING et JUNG)

à la suite d'une opération n'intéressant pas les surrénales.

(Nous verrons par la suite que cet accident est à craindre au cours de l'ablation du surrénalome).

Il s'avère donc que, bien que le phéochromocytome soit, en règle générale, histologiquement bénin, cliniquement c'est une affection maligne et son pronostic en l'absence d'intervention est particulièrement sombre.

Une question mérite d'attirer notre attention ;

- Comment le rein se comporte-t-il devant cette hypertension extra-rénale ?

LABBE, LAUBRY et BERNAL, DE GENNES, se sont penchés sur ce problème. Plus récemment, FERTIG, TAYLOR et collaborateurs ont rapporté un cas de phéochromocytome de la médullaire qui fut diagnostiqué comme une glomérulo-néphrite.

Une néphropathie à évolution paroxystique pourrait être une manifestation prédominante de la présence de tumeurs chromaffines. Les à-coups

Des troubles rénaux accompagnent les paroxysmes.

Ce sont : l'oligurie,

l'albuminurie,

une certaine hyperazotémie,

l'élévation de la Constante d'Ambard,

Il n'y a pas de cylindres granuleux ni hyalin dans les urines.

DE GENNES a noté un défaut de l'élimination de la P.S.P.

Fait essentiel, au début de l'affection, tous ces signes ne survivent pas plus de 24 heures (et souvent moins) à la crise hypertensive. Dans l'intervalle des crises, on ne trouve en général, aucun symptôme rénal (LAUBRY et BERNAL). Sur 18 cas rapportés par HOWARD et BARKER, les urines entre les crises étaient normales chez 9.

Ce retour rapide au fonctionnement normal dès la fin de la crise hypertensive implique la nature fonctionnelle des troubles rénaux.

Mais, au bout d'un certain temps, le tableau clinique change et quand l'hypertension devient permanente, les signes d'insuffisance rénale persistent, se complètent de cylindrurie, s'aggravent et aboutissent à ceux de la néphrite chronique azotémique.

D'où la nécessité de porter rapidement le diagnostic d'hypertension paroxystique pour supprimer sa cause par une intervention précoce. En effet, l'hypertension des médullo-surrénalomes d'abord paroxystique évolue vers un deuxième stade où l'élévation de pression est permanente et n'est plus liée à la tumeur chromaffine comme le montrent les résultats post-opératoires. (P. MILLIEZ, Cl. LAROCHE, Fr LHERMITTE).

Dans le cas de MAYO, SUERMONDT, RABBIN, l'excérèse de la tumeur a entraîné la guérison de l'hypertension et la disparition de l'insuffisance rénale.

GREEN rapporte un cas où l'élimination de la P.S.P. en une heure passa de 29% avant l'extirpation de la tumeur à 70% après l'ablation.

Chez le malade de LERICHE, par contre, qui fut opéré à un stade plus avancé, il persista une albuminurie avec cylindrurie ; les chiffres de la tension augmentèrent de nouveau et se maintinrent élevés de façon définitive.

II/ L'HYPERTENSION PERMANENTE DU PHEOCHROMOCYTOME

Le syndrome typique n'est pas toujours réalisé et l'affection revêt souvent des aspects peu évocateurs.

L'hypertension peut être ainsi d'emblée permanente.

Elle affecte alors l'allure de l'hypertension dite essentielle ou maligne pure.

GREEN, sur 51 cas de cette affection, ne trouve que quatorze fois l'histoire de poussées paroxystiques. Les 37 autres malades se présentaient comme des hypertendus chroniques dont quatre avec les symptômes d'une hypertension maligne, sans que l'on ait connaissance de poussées hypertensives antérieures.

SMITHWICK, sur 1000 sujets soumis à la sympathectomie lombo-dorsale pour hypertension permanente et chez lesquels les surrénales furent explorées, découvre cinq fois un phéochromocytome.

(Ce chiffre est probablement inférieur à la réalité car le phéochromocytome peut être extra-surrénalien).

Tenant compte de ces constatations, THORNE suggère que l'on recherche un phéochromocytome possible chez tous sujets présentant une hypertension grave puisqu'on peut espérer par l'exérèse de cette tumeur amener la guérison de l'hypertension.

III. IL EXISTE DES FORMES ASYMPTOMATIQUES

BARTELS et CATTEL signalent avoir rencontré en trois ans deux morts post-opératoires dues à des phéochromocytomes ignorés.

Le premier avait subi une sympathectomie lombaire pour une affection vasculaire périphérique ; le second, une intervention pour hernie.

Dans les deux cas, il se produisit durant l'opération une violente poussée hypertensive, qui fut suivie par une défaillance cardiaque brutale et l'exitus du malade.

Durant la même période, deux morts similaires furent signalées l'une à la suite d'une gastrectomie, l'autre au cours d'une intervention thoracique.

Dans les quatre cas, on découvrit à l'autopsie un phéochromocytome qui fut certainement à l'origine de l'issue fatale.

Signalons que POLIQUEIN et DUPUIS ont rapporté un phéochromocytome sans aucun symptôme d'ordre endocrinien, sans hypertension. La tumeur ne s'était révélée que par des troubles de compression occasionnés par son volume.

L'inactivité physiologique de ce phéochromocytome s'explique par le fait que la tumeur était en majeure partie nécrotique et à cause de la coque scléreuse qui l'entourait.

IV. LES FORMES TROMPEUSES

Le syndrome peut simuler selon la prédominance d'un symptôme :
- une hyperthyroïdie (Mc CULLAGH et ENGEL)

Nombreux sont les cas qui subirent une thyroïdectomie, évidemment sans aucune amélioration, après un diagnostic erroné de thyrotoxicose.

(BEER, KING et PRINZMETAL - BARTELS et CATTEL = trois cas).

- un diabète sucré

(DE RIES, MANDL, RACHMILEVITZ, DUNCAN, SEMANS et HAWARD)

Le diabète disparaît après l'extirpation de la tumeur,

- une crise angineuse,

- un syndrome de Raynaud,

- une psychonévrose.

V. LES FORMES ASSOCIEES A UNE NEUROFIBROMATOSE

Sur les deux cent trois cas de phéochromocytome signalés dans la littérature, dix fois cette association fut rencontrée (F. DAVIS, J. HULL, J. VARDELL).

Les malades étaient porteurs de multiples modules sous-cutanés de deux à quinze millimètres, indolents, mous, parfois de multiples taches café au lait sur le corps. On n'est pas encore arrivé à déterminer les raisons de cette association.

PHYSIO-PATHOLOGIE ET PARTHOGENIE DE L'AFFECTION

Le syndrome clinique trouve son origine dans la libération exagérée et désordonnée par le phéochromocytome de substances hypertensives, adrénaline et ses dérivés.

Cette opinion s'appuie sur une série d'arguments.

A/ Le syndrome clinique est en rapport avec la libération exagérée d'adrénaline ou de ses dérivés.

En effet, :

1°/ Les troubles de la dynamique circulatoire (vaso-constriction périphérique avec hypertension brusque) et les troubles métaboliques (hyperglycémie, glycosurie, élévation du métabolisme basal) associés à la mydriase, rappellent les symptômes observés à la suite d'une injection massive d'adrénaline.

2°/ La mise en évidence d'une substance hypertensive d'action adrenomimétique dans le sang fut faite pour la première fois par BEER, KING, PRINZMETAL, par perfusion de l'oreille du lapin, après énévation du sang prélevé au cours d'une crise.

L'adrénaline étant un corps particulièrement instable qui s'oxyde et s'inactive rapidement ,il est particulièrement difficile de déceler sa présence en nature dans le sang. La méthode colorimétrique de VON EULER permet à STROMBECK (1939) de trouver une adrénalinémie augmentée mille fois au cours d'une crise, et trente fois la normale entre les crises. VOLHARDT (1944), employant la méthode de fluorescence de VON HUEBER, trouva un chiffre double de la normale et entre les crises un taux normal.

3°/ Le dosage de l'adrénaline et de la noradrénaline dans les urines montre que leur excrétion journalière se trouve très augmentée chez les sujets atteints de phéochromocytome par rapport aux chiffres trouvés chez les sujets normaux et les sujets hypertendus (GOLDENBERG et RAPPORT, 1951).

4°/ L'injection intraveineuse d'un antagoniste de l'adrénaline (Pipéroxane ou Benzodioxane) au cours d'une crise réduit d'une manière significative l'hypertension.

B/ Le phéochromocytome est responsable du syndrome clinique, car:

1°/ La tumeur coexiste avec les crises hypertensives,

2°/ Toutes les fois qu'on a pu l'extirper assez précocement on a fait disparaître définitivement et complètement les poussées paroxystiques.

C/ Le phéochromocytome libère en excès ces substances hypertensives

1°/ Il s'agit, en effet, d'une tumeur chromaffine adrénalinogène dans laquelle les phénomènes de sécrétion se manifestent avec une netteté beaucoup plus évidente que dans la médullo-surrénale (OBERLING et JUNG). On y trouve des images de suractivité fonctionnelle.

2°/ Le dosage de l'adrénaline dans la tumeur montre des chiffres particulièrement élevés par rapport aux chiffres normaux.

Notons toutefois qu'il n'y a pas de rapports entre la richesse en adrénaline de la tumeur et l'intensité des troubles observés.

Dans certains cas, le phéochromocytome est extra-surrénalien; c'est un paragangliome qui se serait développé, soit aux dépens de surrénales aberrantes (LERICHE, MAYO), soit aux dépens des cellules chromaffines normalement incluses dans les éléments sympathiques voisins de la médullaire (SABRAZES et HUSSENOT), soit aux dépens de n'importe quel organe chromaffine (organe de Zuckerkandl, de Luschka, etc....).

Quoi qu'il en soit, les éléments histologiques semblent très voisins de ceux du médullo-surrénalome

Ils sont comme eux colorables par le bichromate de potasse.

Ils ont la même origine embryologique et probablement le même pouvoir sécréteur (PASTEUR VALLERY-RADOT, JUSTIN-BESANCON, ISRAEL).

Mais la présence d'une tumeur adrénalinogène ne suffit pas à expliquer l'existence de paroxysmes tensionnels. Elle devrait plutôt donner lieu à une hypertension artérielle permanente.

Pourquoi les troubles procèdent-ils par paroxysmes?

Ici, nous entrons dans le domaine de l'hypothèse.

Pour les uns, l'adrénalino-sécrétion est paroxystique et procéderait par décharges sous diverses influences: émotion, traumatisme, variations tensionnelles de l'organisme,

Rappelons en effet que l'adrénalino-sécrétion physiologique au repos est minime (CANNON) et qu'elle représente surtout un processus de secours.

Pour d'autres, la crise surviendrait seulement quand la concentration adrénalinique du sang arrive à déborder les mécanismes régulateurs de la tension artérielle.

Rien n'explique d'ailleurs le débordement passager du système régulateur.

On a également invoqué, à l'origine des crises paroxystiques, une excitation anormale du sympathique par la tumeur. On arrive en effet à déclencher parfois une crise par la pression au niveau de la tumeur ou certaines positions du malade.

En réalité, les deux mécanismes :

- sécrétion surrénale exagérée,
- excitation anormale du sympathique,

sont habituellement associés et paraissent le plus fréquemment en cause (MOUQUIN). Ils ne s'excluent du reste nullement (DONZELIOT), l'adrénalino-sécrétion étant régie par le sympathique.

DIAGNOSTIC

Souvent, la tumeur n'est découverte qu'à l'autopsie. Quand le diagnostic est possible, deux éventualités peuvent se présenter :

1°/ Le tableau clinique comporte des crises paroxystiques :

- quand les poussées hypertensives sont nettes et qu'elles s'accompagnent de toute la riche symptomatologie fonctionnelle et humorale évocatrice d'une libération massive d'adrénaline, il y a une forte présomption en faveur d'un phéochromocytome.
- mais le tableau est rarement au complet. Le drame vasculaire hypertensif n'est pas la règle et les crises ne sont pas toujours spectaculaires. Parfois, elles sont de courte

durée et reçoivent alors une fausse interprétation. De plus, à la longue, elles peuvent perdre de leur netteté initiale : la tension artérielle ne revenant pas à la normale dans l'intervalle des accès. Une hypertension permanente s'est installée et sur elle se greffent des bouffées paroxystiques qui, dans les cas typiques, ont une soudaineté et un caractère diffus assez évocateurs.

2°/ Dans d'autres cas, les crises sont absentes

On se trouve en présence d'une hypertension permanente coexistant parfois avec de l'albuminurie et des lésions réti-niennes faisant penser à une hypertension essentielle ou maligne.

On conçoit alors la difficulté du diagnostic clinique et l'importance des recherches complémentaires qui seront décrites plus loin.

Dans un cas comme dans l'autre, deux problèmes se posent en général :

A/ Il faut éliminer les affections que peut simuler le syndrome :

- l'hypertension dite "essentielle"
- une hyperthyroïdie.

Le métabolisme de base est augmenté. Il y a parfois du tremblement et quelquefois on note la coexistence d'un gonflement de la région du cou. Mais, on ne trouve pas d'exophtalmie. La confusion peut être évitée par l'épreuve du traitement au Lugol le dosage de l'iodémie, la fixation de l'iode radio-actif (I131) par le corps thyroïde.

- le diabète sucré
- une tumeur rénale
- une cardiopathie

Angine de poitrine et infarctus du myocarde assez souvent incriminés. Tachycardie paroxystique.

- une psychonévrose
- l'hystérie
- des crises épileptiformes.

B/ Rapporter à un phéochromocytome les troubles paroxystiques observés

En effet, des accès hypertensifs peuvent être observés dans d'autres affections que le surrénalome.

- les crises de coliques saturnines
- l'éclampsie
- chez les hypertendus permanents, sous l'influence de causes comme l'effort, l'émotion, le froid.
- dans certaines hypertensions paroxystiques de la ménopause ou d'ordre neurotonique.
- dans certaines cardiopathies : aortites.
- dans certaines lésions médullaires :

Tabès : ROWNTREE et BAILL ont observé un cas de tabès avec élévation paroxystique de la tension systolique et chez lequel on recherche en vain une tumeur adrénalinogène.

- compressions traumatiques, infectieuses ou tumorales s'exerçant entre C₅ et D₇.
- tumeur comprimant le pneumogastrique droit.
- FONTAINE, FRANK et STOLL citent le cas d'un jeune homme qui, après une infiltration lombaine (la 7^e de la série) pour troubles trophiques consécutifs à la blessure du sciatique gauche, présente une crise d'hypertension paroxystique qui, ensuite, se renouvèle fréquemment durant plusieurs mois.

TREMOLIERE, LHERMITTE et VERAN citent la curieuse observation d'un jeune homme dont les crises d'hypertension étaient liées à la présence d'un zona frontal.

DIAGNOSTIC POSITIF

L'hypertension paroxystique pure qui est liée à l'existence d'une tumeur sécrétante adrénalinogène possède évidemment un certain nombre de caractères qui permettent de la distinguer des hypertensions paroxystiques symptomatiques :

- l'allure clinique des crises.
- la brusquerie de leur apparition.

- leur caractère diffus : il est exceptionnel qu'elle donne lieu à des troubles localisés comme les crises abdominales des coliques de plomb, les troubles cérébraux des éclamptiques, les crises de céphalées des hypertendus permanents.
- les signes humoraux qui l'accompagnent : hyperglycémie, glycosurie,
- l'existence au cours de la crise de signes de sympathicotomie (mydriase, sueurs, tachycardie, tremblement basedowien. réflexe oculo-cardiaque).

Mais ces nuances ne suffisent pas. Il faut faire la preuve de l'existence de la tumeur adrénalinogène, et, pour cela, rechercher les signes locaux, cliniques et radiologiques d'une tumeur surrénale.

La palpation est insuffisante ; les tumeurs étant le plus souvent petites. Pour des raisons d'ordre anatomique, les tumeurs du côté droit sont particulièrement difficiles à palper.

Parfois, le massage de la région peut permettre la localisation du phéochromocytome en déclenchant une crise ; mais des erreurs d'interprétation sont possibles.

La Radiographie. L'examen radiologique de la portion post-bulbaire du duodénum, après repas baryté, a permis dans un cas (VOLHARDT, cité par ESPERSEN et DAHL-IVERSEN) de soupçonner la présence de la tumeur en décelant le refoulement de la deuxième portion du duodénum. Il est vrai que ces modifications d'aspect du duodénum ne peuvent se rencontrer qu'en cas de surrénalome droit.

Dans des cas exceptionnels, des calcifications au niveau de la région surrénale sur une radio sans préparation ont permis la localisation (TENENBAUM, J. of Urology, 1943, 49-733).

Beaucoup plus souvent, l'Urographie intra-veineuse ou la pyélographie rétrograde montreront une image anormale : abaissement du rein, altération de l'image des calices et du bassinet, etc... mais il faudrait pour cela que la tumeur ait déjà un volume appréciable.

En définitive, trois examens spéciaux méritent de retenir l'attention. Ce sont :

- l'aortographie,
- le pneumo-rein,
- le rétropneumoperitoine (P.R.P.)

L'Aortographie (H. REBOUL et P. LAUBRY)

Son principe : injection à contre-courant d'une substance de contraste (Ténébryl) dans l'aorte au niveau de D₉ ou D₁₀ dans le but d'obtenir une opacification vasculaire et tissulaire.

La spléno et la néphrographie furent constantes et le renseignement, capital par sa fréquence, obtenu par l'aortographie fut la verticalisation du rein par les tumeurs surrénaliennes.

Ce n'est qu'à titre exceptionnel (dans quatre cas seulement) que l'on obtient une surréنالographie dont on conçoit alors le grand intérêt.

Le Pneumo-rein

De même que le Rétro-pneumo-péritoine, il repose sur le principe suivant : rendre visibles, à la radio, les viscères pleins de l'étage sous-diaphragmatique en les entourant d'une atmosphère gazeuse.

Le pneumo-rein consiste en une insufflation d'air dans l'espace péri-rénal.

L'injection se fait au niveau de L² comme pour une infiltration du sympathique lombaire.

Cette méthode, introduite en France par SERVELLE, permet d'obtenir parfois des images satisfaisantes, mais sa technique est assez délicate nécessitant une double ponction ; elle n'est d'ailleurs pas dénuée de risques : hémorragies, embolies gazeuses. On a même signalé des cas de morts à la suite de cette méthode d'exploration.

Le Rétro-pneumo-péritoine (P.R.P.)

par contre, présente l'avantage d'être un moyen d'exploration d'exécution simple et bien supporté par le malade. De plus, il permet la mise en évidence simultanée des deux régions surrénaliennes.

La technique d'injection rétro-péritonéale par voie pré-coccygienne, préconisée en 1948 par RUIS RIVAS, fut introduite en France par L. DE GENNES, et J.P. MAY.

Elle occupe aujourd'hui une place de choix dans les explorations radiologiques des viscères pleins de l'abdomen.

Le gaz utilisé est l'oxygène dont la résorption plus rapide supprime les dangers de distension prolongée, mais on peut tout aussi bien employer le mélange $\text{CO}^2 + 1/2 \text{O}^2$.

L'appareil injecteur doit être capable de contrôler à chaque instant la pression et le volume de l'air injecté.

Le malade subit une préparation semblable à celle des urographies intraveineuses (U.I.V.) :

- régime sans farineux,
- lavement la veille et le matin de l'examen,
- injection sous-cutanée d'une ampoule de prostigmine.

On diminue ainsi au maximum la quantité de gaz coliques qui gênent pour l'interprétation des clichés.

Le patient étant placé en position genu-pectorale, l'aiguille est enfoncée à un centimètre en avant de la pointe du coccyx sur la ligne ano-coccygienne.

L'aiguille en place, on branche l'appareil injecteur. L'injection gazeuse doit être faite sous 300 g de pression. Le débit doit être suffisamment rapide pour qu'en trois minutes environ, la quantité nécessaire qui varie de 1000 cm^3 à 1200 cm^3 soit injectée.

Lorsque l'injection est faite correctement, les fosses lombaires deviennent tympaniques à la percussion. Il est nécessaire de vérifier durant l'injection qu'il n'existe pas d'emphysème périnéal dépisable par sa crépitation caractéristique.

Le malade est ensuite placé en position demi-assise durant une heure ou deux et les clichés sont pris au bout de ce laps de temps.

Toute autre technique de "contraste-obscureissement" peut être adjointe et, en particulier, l'urographie intraveineuse (U.I.V.) dont l'association avec le P.R.P. donne des images radiologiques remarquables.

Ajoutons que l'on n'a constaté aucun accident avec le P.R.P. par voie pré-coccygienne même sur des malades fragiles mais des incidents sont possibles :

- emphysème périnéal,
- ponction accidentelle du rectum (n'employer que des aiguilles courtes, ne dépassant pas quatre centimètres),
- douleur légère au niveau de la fosse iliaque gauche et des lombes après l'injection. Elle disparaît en vingt à trente minutes.

Les épreuves pharmacologiques de diagnostic

Divers tests pharmacologiques furent proposés pour confirmer l'origine chromaffine d'une hypertension. Ces tests utilisent deux types d'agents :

- les premiers, capables de déclencher des accès hypertensifs, avec ou sans paroxysme clinique.
- les seconds, capables de bloquer l'action adrénalinique et de faire ainsi baisser l'hypertension du phéochromocytome.

A/ TESTS BASES SUR LE DECLENCHEMENT DES CRISES

1°) Le test à l'histamine

Il fut proposé par ROTH et KVALE. Ces auteurs utilisent l'injection intraveineuse d'histamine à la dose de 0,025 à 0,05 mg.

Chez des sujets porteurs de phéochromocytome, cette injection détermine d'abord une chute initiale très brève de la tension artérielle, suivie d'une poussée marquée, associée à des symptômes, tels que :

- douleurs précordiales et abdominales,
- céphalées,
- nausées,
- sudation abondante.

En six à huit minutes, la tension artérielle retombe du chiffre qu'elle avait atteint à la normale. Cette poussée hypertensive ne se produit, d'après ces auteurs, que si un phéochromocytome est en cause.

Critique : CAHILL et ARANOW ont obtenu une réponse similaire, c'est-à-dire une élévation de pression artérielle après injection d'histamine base, dans des cas de psychonévrose avec poussées tensionnelles. L'élévation tensionnelle étant toutefois plus lente et plus soutenue.

Ces auteurs ne jugent pas prudent de provoquer des poussées hypertensives dans des cas de phéochromocytome évident avec syndrome hypertensif important.

Ils essayèrent les injections d'histamine comme test de contrôle dans des hypertensions d'autres origines où l'on avait déjà obtenu une réaction négative au benzodioxane pour s'assurer qu'on ne passe pas à côté d'une tumeur.

Toutes ces injections d'histamine donnèrent elles aussi des réponses négatives.

En résumé, l'injection intraveineuse d'histamine n'est pas sans danger et ROTH et KVALE qui préconisèrent ce test décrivirent les

hypertensions sévères et incontrôlables mais transitoires qui peuvent survenir au cours de ce test chez des patients porteurs de phéochromocytome. Il devrait être tout spécialement proscrit dans les formes avec hypertension permanente.

2°) Le bromure (ou chlorure) de tétraéthylammonium (ou Etamon) (en injection intraveineuse de 300 mg en plusieurs secondes) a été proposé pour remplacer l'histamine, surtout parce que l'hypertension qui fait suite à son administration chez des sujets porteurs de tumeur chromaffine peut être "contrôlée" en plaçant le sujet en position orthostatique (LA DUE, MURISON et PACK).

Une mort au moins due à une hypersensibilité au sel de tétraéthylammonium fut rapportée (LASSER, ROSENTHAL et LOEWE).

Ce n'était probablement pas la seule (HOWARD, BIERMAN, et PARTRIDGE).

3°) L'emploi de Mecholyl (chlorure de Methacholine), à la dose de 25 mg en sous-cutané, a été préconisé par GARNERI et EVANS.

Ces auteurs obtinrent avec ce produit une élévation rapide de la tension artérielle similaire à celle produite par l'histamine, avec son cortège paroxystique et un retour rapide à la normale en quinze à vingt minutes.

J. EVANS, H. RUBITZKY, C. BARTELS et E. BARTELS ont une grande confiance en ce test qu'ils jugent supérieur aux tests à l'histamine et au tétraéthylammonium. "Le test au Mecholyl est le meilleur, le plus sûr et le moins dangereux des tests à employer chez les hypertendus et les sujets à tension normale chez lesquels on soupçonne un phéochromocytome".

Durant une période de plus de quatre ans, ils n'ont noté aucune réaction fâcheuse, le test ayant été employé par plus de 90 médecins aux Etats-Unis. Ils conseillent une dose plus prudente de 10 mg (au lieu de 25 mg), ce qui diminue la fréquence des réactions secondaires, et évitent de l'employer chez des sujets atteints d'asthme bronchique ou d'angine de poitrine.

B/ TESTS BASES SUR LE BLOCAGE DE L'ACTION ADRENALINIQUE PAR DES
PRODUITS ANTAGONISTES

1°) Le Dibenamine (N,N-dibenzyl-B chlorethylamine)

(5 mg par kilog de poids corporel, administré en perfusion saline sur une période ne dépassant pas 60 minutes. La dose totale allant de 182 à 440 mg).

SPEAR et GRISWOLD arrivèrent à bloquer les effets de phéochromocytome par l'action adrénolytique du Dibenamine qui entraîne le retour à la normale de la tension artérielle durant 24 heures et la disparition des symptômes fonctionnels durant 72 heures.

Durant la période d'effet adrénolytique, l'injection d'une substance comme l'histamine, qui a pour effet de déclencher des crises, ne produisit aucun effet sur la tension artérielle (in CAHILL et ARANOW : Phéo, diagn. and treat.).

La chute de la tension artérielle, dans plusieurs cas, peut être en rapport avec le fait que les sujets sont en état de relaxation complète durant la perfusion prolongée à laquelle ils sont soumis, et ARANOW a trouvé que l'effet dépresseur de cette drogue peut être observé chez des sujet normaux et des hypertendus d'autres causes que le phéochromocytome.

Ce test aurait une signification diagnostique plus probante chez des sujets porteurs de tumeurs chromaffines à manifestation paroxystique, sur lesquelles l'effet bloquant du Dibenamine serait plus démonstratif (J. EVANS, H. RUBITZKY, C. et E. BARTELS).

PITCAIRN et YOUNG ont montré que le test au Dibenamine est grandement influencé par la prépondérance relative de l'adrénaline et de la noradrénaline dans le phéochromocytome extirpé. Son action est moindre sur l'activité pressive de la noradrénaline.

Le Dibenamine a été utilisé dans trois buts :

1- pour évaluer son effet sur les paroxysmes cliniques,

- 2- comme contre-épreuve d'un test "provocateur", dans le but d'observer si l'accès peut être bloqué,
- 3- pour prévenir les crises hypertensives avec défaillance du coeur gauche et collapsus périphérique durant les manipulations opératoires et l'extirpation de la tumeur.

Son gros désavantage réside dans le fait que son action se manifeste plus lentement et l'effet adrénolytique est plus prolongé.

2°) Substances de la série des Benzodioxanes

FOURNEAU et BOVET, dès 1935, avaient démontré expérimentalement sur l'animal qu'avec le 933 F à des doses allant de 0,25 à 2 mg par kilog de poids, on n'obtenait qu'une action purement adrénolytique. Une action sympatholytique périphérique n'apparaît que pour des doses dépassant 10 mg par kilog.

1/40ème à 1/80ème de la dose sympatholytique suffit à donner une chute significative de la tension due à l'adrénaline.

BOVET et SIMON notèrent que, pour une quantité déterminée d'adrénaline, le degré de chute tensionnelle produite par le benzodioxane augmentait avec la dose de produit administré.

D'autre part, pour une dose constante de benzodioxane la chute de tension est d'autant plus grande qu'il y a une plus grande quantité d'adrénaline circulante.

GOLDENBERG, SNYDER et ARANOW, s'attachèrent à l'étude de deux antagonistes de l'adrénaline de la famille des benzodioxanes, pour déceler les hypertensions dues à une libération d'adrénaline :

- le 933 F ou piperidyl-méthyl-benzodioxane, qu'ils employèrent à des doses de 0,25 à 0,45 mg par kilog de poids,
- et le 1164 F ou 2-4 diméthyl-piperidyl-méthyl-benzodioxane, qu'ils utilisèrent à des doses trois fois supérieures.

Ils démontrèrent que :

- 1°/ l'injection de benzodioxane produit une chute importante de la tension artérielle quand de grandes quantités d'adrénaline

sont libérées dans le torrent circulatoire.

- 2°/ Quand l'extirpation de la tumeur abolit cet excès d'adrénaline, l'injection intraveineuse de ces composés ne fait plus tomber la tension artérielle.
- 3°/ L'hypertension qui à l'origine était due à l'adrénaline circulante peut survivre à la présence de cette substance pressive pendant quelques semaines.

Le test au benzodioxane :

- négatif dans le cas d'hypertension maligne, d'hypertension rénale et d'hypertension essentielle à la tension artérielle après une brève diminution remonte à un chiffre plus élevé que le chiffre de tension au départ (réponse biphasique),
- est positif dans le cas de phéochromocytome, où la chute tensionnelle, rapide, accentuée, ne revient au chiffre du début que progressivement, au bout de soixante minutes (IRVING KOFFLER, GRAY BUCH et collaborateurs).

L'avantage du test au benzodioxane sur le test au dibenamine réside dans le fait que l'injection du produit ne prend que deux minutes, de sorte que les réponses tensionnelles apparaissent plus clairement.

Dans un cas, le test permit après l'extirpation par CAHILL d'un phéochromocytome de la surrénale gauche, suivie d'une aggravation post-opératoire, de soupçonner grâce à la chute tensionnelle qui fit suite à l'administration de 1164 F que l'hypertension était due à l'adrénaline circulante.

Une nouvelle intervention révéla la présence d'un second phéochromocytome extra-surrénalien.

Critique : On sait actuellement que les phéochromocytomes contiennent non seulement de l'adrénaline mais aussi une quantité variable de l'amine primaire correspondante, la noradrénaline ou artérénol.

La noradrénaline produit chez l'homme des effets hémodynamiques différents de ceux causés par l'adrénaline, mais similaires

d'une manière frappante à ceux de l'hypertension essentielle (GOLDENBERG et ARANOW).

De même que l'aspect clinique du phéochromocytome peut être grandement influencé par la teneur relative en adrénaline et en noradrénaline, de même les résultats des recherches utilisant les agents adrénolytiques peuvent varier.

L'action pressive de l'artérénol est beaucoup moins affectée par les agents adrénolytiques que celle de l'adrénaline (EVANS, RUBITZKY C. BARTELS et E. BARTELS).

On connaît trois cas de phéochromocytome avec tension artérielle persistante et test négatif au benzodioxane :

- 1 observé par SMITHWICK
- 1 par PICKERING
- 1 par CALKINS et HOWARD.

GOLDENBERG et ARANOW, s'appuyant sur le fait que, dans le cas de SMITHWICK, en particulier, le M.B. qui était de + 64 % était tombé à la normale au moment où le test était négatif, supposent que ces faux-tests négatifs pourraient s'expliquer par un défaut de circulation d'adrénaline ou d'artérénol, à un moment où l'H.T. se trouve maintenue par un mécanisme secondaire.

EMLET, GRIMSON et ORGAIN, ainsi que V.A. PLACE notent que de fausses réactions positives peuvent être observées dans les cas d'hypertension avec azotémie.

TOXICITE

On a signalé des réactions secondaires sérieuses après administration de substances de la série des benzodioxanes.

Deux sujets firent une poussée hypertensive exagérée après 933 F (DRILL) ; un autre fit une crise convulsive (GREEN et PATERSON).

HOWARD, BIERMAN et John W. PARTRIDGE rapportent les cas de deux sujets qui, après une injection de 933 F, à une dose inférieure à la dose habituelle, firent l'un une poussée tensionnelle atteignant et dépassant 300 mg de Hg, l'autre un oedème aigu du poumon, et concluent que ces agents ne peuvent être employés d'une manière routinière sans se méfier des réactions fâcheuses possibles.

En conclusion, les tests pharmacologiques utilisant des substances adrénolytiques, bien que possédant parfois une réelle valeur diagnostique, ne sont pas d'une innocuité absolue et la prudence doit présider à leur emploi.

Un nouvel agent pharmacodynamique : le C. 7337 ou REGITINE CIBA vient d'être expérimenté. Son action est analogue à celle du piperoxane, mais lui paraît préférable car les résultats des tests sont plus nets et caractéristiques et son emploi s'accompagne de moins de réactions secondaires. De plus, la Regitine se montre utile avant et au cours de l'intervention chirurgicale pour phéochromocytome (EMLET, GRIMSON et ORGAIN, J.A.M.A. 11 Août 1951).

TRAITEMENT

Il n'existe aucun traitement médical à ce syndrome.

Dès que le diagnostic est posé avec certitude, une seule attitude thérapeutique est possible, c'est l'exérèse chirurgicale aussi précoce que possible de la tumeur.

Mais des précautions s'imposent avant, mais surtout pendant et après l'intervention. Le succès de l'opération en dépend.

L'extirpation du phéochromocytome provoque en effet des dénivellations tensionnelles extrêmement brutales qui sont fréquemment mal supportées.

La pression artérielle s'élève pendant les manipulations que nécessite la libération du surrénalome. Et dès que le pédicule tumoral

est lié ou sectionné, un collapsus circulatoire brutal en résulte qui est responsable de la grande majorité des issues fatales au cours de l'intervention. Ces notions essentielles doivent rester présentes à l'esprit pour pouvoir mettre en oeuvre sans tarder la thérapeutique adéquate.

Nous n'aborderons pas les problèmes de technique opératoire dont FONTAINE, FRANK et STOLL ont précisé dans un ouvrage récent les modalités.

Nous insisterons toutefois sur quelques points qui nous semblent importants.

D'abord la nécessité d'un diagnostic topographique aussi précis que possible. Le Rétro-pneumo-péritoine nous paraît à ce propos d'une aide précieuse.

La valeur localisatrice des réflexes cutanés abdominaux et dorsaux qui se trouveraient, d'après Julien WARTER, diminués du côté de la tumeur, est moins constante et n'a pas été retrouvée en particulier chez le malade de PATEL et FRUMUSAN.

Avant l'intervention, le malade devra être convenablement préparé. CAHILL et ARANOW citant BISKING, MAYER et BEADNER, conseillent au cours de cette préparation pré-opératoire, une grande absorption de sel et de desoxycorticostérone qui éviterait dans une certaine mesure un effondrement tensionnel trop important après l'exérèse de la tumeur.

Le choix de l'anesthésique est important.

L'anesthésie rachidienne est à proscrire, car elle entraîne parfois une hausse extrêmement marquée de la pression artérielle. On l'explique par le fait que l'anesthésie rachidienne produit une vasodilatation avec hypotension qui entraîne secondairement une sécrétion adrénalinique compensatrice exagérée dans le cas de tumeur surrénalienne (POLIQUIN et DUPUIS).

On peut employer indifféremment :

- 1'éther et l'oxygène, avec comme anesthésique de base :
- 1'Avertine (CAHILL et ARANOW)
- le cyclopropane-Oxygène (ESPERSEN, DAHL-IVERSEN)
- le tribromoethanol.

Au cours de l'intervention, on surveillera jalousement la tension artérielle et le pouls. Cette surveillance devra se continuer d'ailleurs dans les quarante-huit heures qui suivront car on a pu assister à des collapsus circulatoires retardés.

On se méfiera de toute manipulation de la tumeur avant la ligature parfaite des vaisseaux efférents et "on infiltrera à la novocaïne avant de le pincer ou de le lier le pédicule tumoral et la région solaire avoisinante" (J. LENE GRE).

Il faut se trouver prêt à instituer une thérapeutique adrénalinique massive et prolongée, en perfusion veineuse continue, pour parer le plus rapidement possible à un collapsus tensionnel, car l'hypotension serait due dans ces cas à une privation d'adrénaline chez un individu habitué à une adrénalinémie augmentée.

On a conseillé l'adjonction de petites quantités de potassium au moment de la perfusion d'adrénaline, à cause de l'action de l'adrénaline et du glucose sur le taux du potassium sérique (FRANK DAVIS, HULL et VARDELL).

On y associera des injections intramusculaires d'éphédrine et de desoxycorticostérone et du sérum glucosé hypertonique intraveineux (J. LENE GRE).

De plus, comme quelques-unes de ces tumeurs sont très vasculaires, il faut se tenir prêt à instituer une transfusion pour remplacer la spoliation sanguine (CAHILL et ARANOW).

Le Pronostic opératoire dépend de ces précautions primordiales durant l'intervention et des soins post-opératoires et, à l'heure

actuelle, les risques opératoires sont inférieurs à 16 % (CAHILL et ARANOW).

La guérison est presque toujours radicale, sauf dans l'éventualité exceptionnelle où il s'agit d'une tumeur maligne ou d'un second phéochromocytome.

Mais des réserves doivent être faites quant à l'avenir de ces malades. Le phéochromocytome, s'il a évolué depuis quelques temps, peut avoir laissé à sa suite des altérations vasculaires définitives. Il apparaît alors tardivement, comme chez le malade de LERICHE et BAUER, une hypertension permanente avec son cortège habituel de troubles. Dans d'autres cas, l'exérèse de la tumeur met un terme aux crises hypertensives paroxystiques si dramatiques, mais laisse l'hypertension permanente qui s'était développée au cours de l'évolution du phéochromocytome.

On n'est donc pas autorisé de parler avec certitude de guérison définitive. Seule l'épreuve du temps pourra permettre d'affirmer la réalité d'une guérison.

On conçoit aussi l'intérêt d'un diagnostic et d'une intervention précoces avant l'installation de troubles définitifs.

C O N C L U S I O N S

L'éventualité d'une tumeur adrénalinogène comme cause d'hypertension artérielle est moins exceptionnelle qu'on ne le pensait autrefois.

Typiquement, le phéochromocytome se manifeste par des paroxysmes hypertensifs d'apparition soudaine et d'une rare brutalité, avec retour de la tension artérielle à la normale entre les crises. A ces crises vasculaires s'associent un syndrome métabolique (hyperglycémie, glycosurie, élévation du métabolisme basal) et des signes de sympathicotomie (sueurs, tremblements, mydriase).

Ces à-coups hypertensifs sont très probablement responsables des troubles rénaux qui accompagnent les paroxysmes.

L'hypertension d'abord paroxystique peut, au cours de l'évolution, devenir secondairement permanente.

Mais le phéochromocytome peut également se manifester par une hypertension d'emblée permanente. La mise en évidence de troubles associés de la glycorégulation est alors évocatrice.

Le traitement de cette affection est essentiellement chirurgical. Elle réalise peut être la seule forme d'hypertension dont on peut attendre une guérison quasi définitive par l'extirpation de la tumeur, à condition toutefois que l'intervention soit faite assez tôt. D'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et l'importance des techniques d'exploration permettant son dépistage.

Les épreuves pharmacologiques qui ont été préconisées pour affirmer l'origine adrénalinique de l'hypertension, ne sont pas sans danger et une grande prudence doit présider leur emploi.

Les renseignements fournis par ces tests quand ils sont positifs confirment l'origine chromaffinienne, mais ne donnent aucune précision topographique.

Beaucoup plus intéressant est le rétro-pneumopéritoine associé à l'urographie intra-veineuse. C'est une exploration simple et sans danger pour le malade. Il est évident que le rétro-pneumo-péritoine ne permet de visualiser que les phéochromocytomes surrénaliens d'un certain volume, et devant un examen radiologique négatif, il faudra recourir aux tests pharmacologiques pour éliminer avec certitude la possibilité d'un chromaffinome extra-surrénalien ou de petite taille.

La tumeur étant rarement maligne, l'affection est curable chirurgicalement, mais le succès opératoire dépend de précautions essentielles avant, mais surtout pendant et après l'intervention.

Le pronostic est fonction de la précocité de l'intervention. Il faut craindre l'installation de lésions vasculaires définitives et le développement ultérieur possible d'une hypertension permanente.

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840.

Vu le Doyen :

M..BINET

Vu le Recteur :

M. SARRAILH

Vu le Président :

M. PASTEUR VALLERY RADOT

Abstract

(Med. Clin. North Amer. 1950, 34:3, 757-767).

G.R. BISKIND, M.A. MAYER et S.A. BEADNER - Tumeur médullo-surrénale.
Phéochromocytome guéri par intervention chirurgicale.
(J. Clin. Endocrin. 1941, 1, 113-123).

A. BRUNSWIG et E. HUMPHREYS - Ablation d'un phéochromocytome après une attaque d'hypertension paroxystique.
(J.A.M.A., 1940, 115, 355-357).

H.R. BIERMAN et J.W. PARTRIDGE - Réactions fâcheuses au cours des tests dans les tumeurs sécrétrices d'adrénaline (Phéochromocytome)
(New England Jr. of Med. 1951, 244:16, 582-586).

C

G.H. CAHILL et H.Jr. ARANOW - Phéochromocytome. Diagnostic et traitement.
(Ann. of Int. Med. Septembre 1949, 31:3, 389-403).

G.F. CAHILL et M. MELICOW - Les tumeurs de la médullo-surrénale.
(The J. Urol. 1950, 64:1, 1-25).

D

F.M. DAVIS, J.G. HULL, J.C. VARDELL - Phéochromocytome avec neurofibromatose - (Am. J. Med. Janvier 1950, 8:1, 131-135).

DE VRIES, MANDL, RACHMILEVITS - L'hypertension paroxystique due à une tumeur de la médullo-surrénale (Phéochromocytome) - Opération heureuse - (Surgery, 1946, 19:4, 522-529).

E. DONZELOT - Les dysrégulations hormonales dans les hypertensions paroxystiques et permanentes.
(Journées Médicales de Paris Intern. 1937, J.B. Baillière & Fils, éditeurs, pp. 498-499).
- Les hypertensions paroxystiques - (Bull. et Mém. de la Soc. Med. Hôp. de Paris, 1934, 1510-1516).

L. DUNCAN, J. SEMANS, et J. HOWARD - Tumeurs de la médullo-surrénale et diabète sucré. Disparition du diabète après extirpation de la tumeur - (Ann. Int. Med. 1944, 20, 815-821).

V.A. DRILL - Réactions au cours de l'emploi du benzodioxiane (933 F)
dans le diagnostic de Phéochromocytome -
(New England J. of Med. 1949, 241, 777-779).

E

TAGE ESPERSEN et DAHL-IVERSEN - Le tableau clinique et le traitement
des phéochromocytomes des surrénales .
(Acta Chir. Scand. 1946, 94, 271-290).

J. EVANS, H. RUBITZKY, C. BARTELS et E. BARTELS - Réévaluation de la
valeur des tests pharmacologiques et du Cold-Pressortest
dans l'hypertension et le phéochromocytome.
(The Amer. Jour. of Med. Octobre 1951, 11:4, 448-460).

J.R. EMMET, K. GRIMSON et collaborateurs - Emploi du piperoxane et de
la Régistine comme tests de l'hypertension.
(J.A.M.A., Août 1951, 146;15, 1381-1386).

F

H. FERTIG, R. TAYLOR, A. CORCORAN et I.H. PAGE - Les manifestations
rénales du phéochromocytome .
(Am. of Int. Med. Décembre 1951, 35:6, 1358-1364).

R. FONTAINE, P. FRANK et G. STOLL - Chirurgie des surrénales.
(Masson, éditeur, 1950, 190 pages).

E. FOURNEAU et D. BOVET - Recherches sur l'action sympatholytique
d'un nouveau dérivé du dioxane.
(Arch. Int. Pharm. et Thérap. 1933, 46, 178-191).

G

GALY (Mme) - Considérations cliniques et chirurgicales sur l'hyperten-
sion paroxystique par médullo-surrénalome - (Thèse, Lyon, 1943).

E.J. GANEM et G.F. CAHILL - Phéochromocytome coexistant dans la surrenal:
et l'espace rétro-péritonéal avec H.T. permanente.
(New England J. Med, 1948, 238, 692-697).

V. CARNERI et J.A. EVANS - Phéochromocytome : un cas rapporté avec un
nouveau test diagnostic.
(The Am. J. of Med. 1948, 4:6, 806-813).

GILBERT-DREYFUS et M. ZARA - L'hypercorticisme chronique de l'adulté -
(La Semaine des Hôpitaux de Paris, 1951, 3:2, 1375-1398).

L. DE GENNES - Sur un cas d'hypertension artérielle paroxystique puis
permanente, suivie pendant trois ans.
(Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux d e Paris,
1931, 41, 1266-1274).

- Etude de la fonction rénale au cours des hypertensions paroxystiques. (La Presse Médicale, 1933, 32, 641-644).

- La fonction rénale au cours des hypertensions paroxystiques.
(Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1934
1537-1542).

L. DE GENNES, J.P. MAY et G. SIMON - Le rétro-pneumo-péritoine.
(La Presse Médicale, 1950, 58:21, 351-352).

M. GOLDENBERG, C.H. SNYDER et H. ARANOW - Nouveau test de l'H.T. due à
l'adrénaline circulante .
(J.A.M.A.; Décembre, 1947, 135:15, 971-976).

M. GOLDENBERG et M. RAPPORT - Adrénaline et noradrénaline dans l'urine
de l'homme.
(The Jour. of Clin. Invest. 1951, 30, 641-642).

M. GOLBENBERG et H. ARANOW - Diagnostic du phéochromocytome par le blo-
cage de l'effet adrénalinique par le benzodioxane.
(J.A.M.A., Juillet 1950, 143:13, 1139-1143).

D.M. GREEN - Phéochromocytome et H.T. chronique. Revue de 51 cas dont 37 avec H.T. permanente.

(J.A.M.A., Août 1946, 131, 1260-1265).

D.M. GREEN et E.M. PATERSON - Encéphalopathie hypertensive après administration du benzodioxane.

(J.A.M.A., Février 1950, 142:6, 408-409).

H

J.E. HOWARD et W.H. BARKER - Hypertension paroxystique et manifestations cliniques associées en rapport avec les tumeurs bénignes des cellules chromaffines.

(Bull. Johns Hopkins Hosp. 1937, 61, 371-410).

K

I. KOFLER, G. BUCK, C. WINGARDW et collaborateurs - Un cas de phéochromocytome : Diagnostic par le test au benzodioxane, l'étude des hormones urinaires et la teneur en noradrénaline de la tumeur.

(The J. Clin. Endocr. Août 1950, 10:8, 897-909).

L

J.S. LA DUE, P.J. MURISON, G.T. PACK - L'emploi de bromure de tetraethylammonium comme test diagnostic du phéochromocytome.

(Ann. Int. Med. 1948, 29, 914-921).

M. LABBE, J. TINEL et E. DOUMER - Crises solaires et hypertension paroxystique en rapport avec une tumeur surrénale.

(Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1922, 38, 982-990).

M. LABBE, E. AZERAD et P.L. VIOLLE - Adénome médullo-surrénal et hypertension paroxystique.

(Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1929, 45, 952-956).

M. LABBE et F. NEPVEUX - Un cas d'hypertension paroxystique d'origine surrénale. - (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1934, 50, 337-347).

M. LABBE - L'hypertension artérielle paroxystique d'origine surrénale. (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1934, 1535-1537).

A.J. LAHAM et J.B. SCHROEK - Phéochromocytome avec hypertension persistante et sympathectomie thoraco-lombaire. (Surgery, Juin 1950, 27, 935-938).

Q. LAUBRY et P..BERNAL - Symptômes rénaux des hypertensions paroxystiques. (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1934, 1543-1547).

R.P. LASSER, N. ROSENTHAL et LOEWE - Mort survenant après l'emploi du chlorure de tétraéthylammonium. (J.A.M.A., 1949, 139:3, 153-154).

R. LERICHE - Le traitement chirurgical de l'hypertension artérielle. (Le Progrès Médical 1941, n° 29430, 535-542).

J. LENEGRE, J. SCHEID et R.M. MARTIN - Un nouveau cas d'hypertension artérielle paroxystique liée à un paragangliome surrénal gauche. (La Semaine des Hôpitaux de Paris, 31 décembre 1944, 15, 339-343).

M

E.P. Mc CULLAGH et W.J. ENGEL - Phéochromocytome avec hypermétabolisme;
Rapport sur deux cas.

(Ann. Surg. 1942, 116:1, 61-75).

P. MILLIEZ, Cl. LAROCHE et F. LHERMITTE - Considérations sur l'hypertension artérielle.

(La Semaine des Hôpitaux de Paris, 14 Juillet 1948, 24:53,
1731-1739).

M. MOUQUIN - Pathogénie de l'hypertension paroxystique.

(Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1934,
1528-1535).

M. MONIER-VINARD - Considérations sur l'hypertension paroxystique.

(Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, Novembre 1934,
1553-1559).

N

BERNARD NINARD - Le paragangliome surrénal et son syndrome cardio-vasculaire.

(Thèse, Paris, 1943).

O

Ch. OBERLING et G. JUNG - Paragangliome de la surrénale avec hypertension paroxystique.

(Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1927,
43, 366-371).

P

J. PATEL, P. FRUMUSAN, R. CARASSO et J.C. WEILL-FAGE - Sur les phéochromocytomes surrénaliens hypertensifs.

(La Presse Médicale, 1950, n° 82, 1450-1452).

P.A. POLIQUIN et P. DUPUIS - Phéochromocytome surrénalien sans hypertension.

(Laval Médical, Québec, 1949, 14:9, 1127-1147).

R.S. PALMER et B. CASTLEMAN - Paragangliome de la médullo-surrénale simulant une hypertension maligne.

(New England J. Med. 1938, 219, 793-796).

PASTEUR VALLERY-RADOT, L. JUSTIN-BESANCON et R. ISRAEL - Hypertension artérielle, insuffisance rénale et dysrégulation surrénale. (Journées médicales de Paris Internationales 1937, Baillière Et Fils éditeurs p. 515-527 id. Le Retentissement rénal des hypertensions paroxystiques, p. 505).

A. PEYRON - Le paragangliome surrénal. - (Thèse, Paris, 1917).

PITCAIRN et YOUNG - Nature de la substance pressive dans le phéochromocytome.

(Circulation, 1950, 2, 505-512).

R

G.M. ROTH et W.F. KVALE - Test pour le phéochromocytome.

(Am. J. Med. Sciences, 1945, 210, 653-660).

ROWNTREE Et BALL - Maladies des surrénales.

(Endocrinology, 1933, 17, 263).

